











# MEDICINAL COMPOSITION FOR OPHTHAL USE CONTAINING ACETYLATED HYALURONIC ACID

<b>Patent number:</b>	WO2004076491 (A1)	<b>Also published as:</b>	
<b>Publication date:</b>	2004-09-10		EP1598371 (A1)
<b>Inventor(s):</b>	UENO NORIO [JP]; OKA TAKASHI [JP] +		EP1598371 (A4)
<b>Applicant(s):</b>	SHISEIDO CO LTD [JP]; UENO NORIO [JP]; OKA TAKASHI [JP] +		US2006166930 (A1)
<b>Classification:</b>			US2008221064 (A1)
<b>- international:</b>	<b>A61K31/728; A61P27/02; A61P27/04; C08B37/08; A61K31/726; A61P27/00; C08B37/00;</b> (IPC1-7): A61K31/728; A61P27/02; A61P27/04; C08B37/08		KR20050105439 (A)
<b>- european:</b>	A61K31/728; C08B37/00P2F		more >>
<b>Application number:</b>	WO2004JP02365 20040227		
<b>Priority number(s):</b>	JP20030051161 20030227		JP11236319 (A)
			JP2001516713 (A)
			JP9071602 (A)
			JP8053501 (A)
			JP6009707 (A)

## Abstract of WO 2004076491 (A1)

It is intended to provide a medicinal composition for ophthalmic use of treating dry eye which stays on the cornea over a longer time and exerts a moisture-retention effect. More specifically speaking, a medicinal composition for ophthalmic use which contains acetylated hyaluronic acid and a pharmaceutically acceptable carrier. It is preferable that the acetylated hyaluronic acid has an average molecular weight of from 10,000 to 1,000,000 and a degree of acetyl substitution of from 2.0 to 4.0. In a preferred embodiment, the medicinal composition for ophthalmic use is used in treating or preventing dry eye. In a still preferred embodiment, it is in the form of eyedrops for dry eye.

~~~~~  
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 9 月 10 日 (10.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/076491 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C08B 37/08, A61K 31/728, A61P 27/02, 27/04 都筑区早瀬 2 丁目 2 番 1 号 株式会社資生堂リサーチセンター (新横浜)内 Kanagawa (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/002365 (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) 国際出願日: 2004 年 2 月 27 日 (27.02.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2003-051161 2003 年 2 月 27 日 (27.02.2003) JP (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロピア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社資生堂 (SHISEIDO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒104-8010 東京都中央区銀座 7 丁目 5 番 5 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 上野 則夫 (UENO, Norio) [JP/JP]; 〒224-8558 神奈川県横浜市都筑区早瀬 2 丁目 2 番 1 号 株式会社資生堂リサーチセンター (新横浜)内 Kanagawa (JP). 岡 隆史 (OKA, Takashi) [JP/JP]; 〒224-8558 神奈川県横浜市
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITION FOR OPHTHAL USE CONTAINING ACETYLATED HYALURONIC ACID

(54) 発明の名称: アセチル化ヒアルロン酸含有眼用医薬組成物

(57) Abstract: It is intended to provide a medicinal composition for ophthalmic use of treating dry eye which stays on the cornea over a longer time and exerts a moisture-retention effect. More specifically speaking, a medicinal composition for ophthalmic use which contains acetylated hyaluronic acid and a pharmaceutically acceptable carrier. It is preferable that the acetylated hyaluronic acid has an average molecular weight of from 10,000 to 1,000,000 and a degree of acetyl substitution of from 2.0 to 4.0. In a preferred embodiment, the medicinal composition for ophthalmic use is used in treating or preventing dry eye. In a still preferred embodiment, it is in the form of eyedrops for dry eye.

(57) 要約: 本発明の目的はより長期間にわたり角膜上に留まって保水効果を発揮するドライアイ用眼用医薬組成物の提供することである。具体的にはアセチル化ヒアルロン酸と医薬的に許容される担体とを含有する眼用医薬組成物を提供する。好ましくは、アセチル化ヒアルロン酸の平均分子量は10,000~1,000,000であり、アセチル基置換数は2.0~4.0である。好適な態様において、かかる眼用医薬組成物はドライアイの治療又は予防に利用され、より好適な態様においては、それはドライアイ用点眼剤である。

WO 2004/076491 A1

## 明細書

### アセチル化ヒアルロン酸含有眼用医薬組成物

本出願は、2003年02月27日付け出願の日本国特許出願2003-051161の優先権を主張しており、ここに折り込まれるものである。

#### [発明の属する技術分野]

本発明は、アセチル化ヒアルロン酸を含有する、保水性に優れた眼用医薬組成物に関する。

#### [背景技術]

高齢化社会の到来、更にはテレビやワープロ、パソコンなどのOA機器の普及に伴う眼の酷使により、眼の乾き、即ちドライアイの症状を示す患者あるいは擬似患者が益々増加するものと予想される。ドライアイとは、涙液の減少やその成分の質的变化が原因で眼の表面が乾き、傷等の障害が生じる疾患であり、目が痛くなったり、疲れたり、まばたきがふえたり、白目が充血したりする症状が伴う。また、傷から細菌が入り込んで感染したり、傷が深くなって視力が低下するおそれもある。ドライアイの原因は、眼の酷使の他に、シーグレン症候群、スティーブンスジョンソン症候群、目の熱傷および外傷、血圧降下剤、精神安定剤、緑内障治療用点眼剤などの薬による副作用等、様々である。

ドライアイの治療には点眼剤の点眼が有効であり、現在ヒアルロン酸を主成分とするドライアイ治療用眼薬が注目され、よく使用されている。ヒアルロン酸は生体由来の高分子物質であり、高い増粘性、粘弾性、曳糸性等の特異的な物性、及び極めて高い保水性を有し、各種皮膚外用剤等に保湿剤として用いられている。全身が乾燥するといった症状を示すシーグレン症候群におけるドライアイの場合、軽度な症状にはこのヒアルロン酸含有点眼剤の点眼のみで有効であるが、症状が重篤な場合、ヒアルロン酸点眼剤の点眼では十分な効果があげられず、涙道プラグによる涙道閉鎖といった治療を併用する場合がある。また、ヒアルロン酸の角膜上での滞留時間は比較的短く、ヒアルロン酸点眼剤の効果は2～3時間程度であり、よって患者は頻回に点眼を要し（例えば1日当たり5～10回）、面倒である。従って、長期間保水効果を持続し、その結果点眼回数も減らせ、患者のQOL（クオリティー・オブ・ライフ）を向上させることのできる眼用医薬組成

物が望まれる。

特開昭62-64802号公報はヒアルロン酸の誘導体、詳しくはカルボキシル基の部分エステル化されたヒアルロン酸を開示し、それが眼薬中の薬剤の担体として有効である旨示唆している。しかしながら、このようなカルボキシル基部分エステル化ヒアルロン酸誘導体を担体として含有する眼薬が、長期間の保水効果維持を要するドライアイ用眼用医薬組成物に有効であるかは確認されていない。

#### [発明の開示]

本発明は、より長期間にわたり角膜上に留まって保水効果を発揮するドライアイ用眼用医薬組成物の提供を課題とする。

驚くべきことに本発明者は、ヒアルロン酸のアセチル化誘導体を眼用医薬組成物として用いると、その誘導体は動物角膜上皮のモデルであるソフトコンタクトレンズ上でヒアルロン酸よりも長く滞留することがわかった。よって、アセチル化ヒアルロン酸含有眼用医薬組成物はヒアルロン酸含有眼用医薬組成物と比べ、一層長期間にわたり保湿効果を示すことができることがわかった。

従って、本発明は、アセチル化ヒアルロン酸と医薬的に許容される担体とを含有する眼用医薬組成物を提供する。好ましくはアセチル化ヒアルロン酸の平均分子量は10,000～1,000,000であり、アセチル基置換数は2.0～4.0であり、特に好ましくは、アセチル化ヒアルロン酸の平均分子量は約100,000であり、アセチル基置換数は約3.3である。好適な態様において、かかる眼用医薬組成物はドライアイの治療又は予防に利用され、より好適な態様においては、それはドライアイ用点眼剤である。

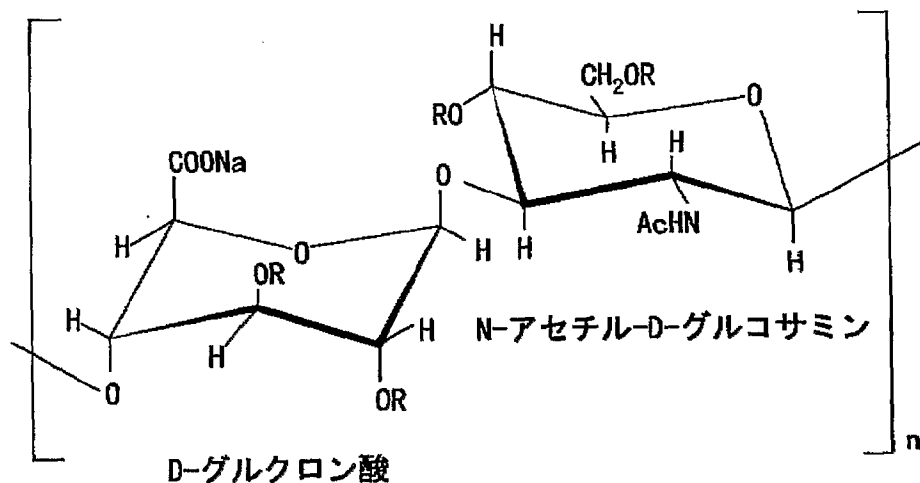
#### [発明を実施するための最良の形態]

本発明に係るアセチル化ヒアルロン酸含有眼用医薬組成物は、眼に適用したとき、ヒアルロン酸含有眼用医薬組成物と比べて優れた保水性を発揮する。眼の角膜上皮は約5層の細胞層からなり、皮膚の角層と類似しているところがあるが、角膜最上層の細胞表面は全くの親水性ではなく、若干の疎水性を呈していると考えられている。この疎水性は、涙膜が最上層の油膜、中間層の水層、及び角膜上皮と接する最下層たる粘液層の3層構造を有するが、その最下層に多糖類を主成

分とする粘液成分たるムチンが存在することからも予測できる。アセチル化ヒアルロン酸は、その水酸基のアセチル化によりヒアルロン酸と比べ、高い疎水性を示す。従って、特に理論に拘束されるわけではないが、ヒアルロン酸と比較してのアセチル化ヒアルロン酸の保水性の良さ、即ち、角膜上でアセチル化ヒアルロン酸がヒアルロン酸よりも長く滞留できる理由は、角膜層と同様に、アセチル化ヒアルロン酸も若干の疎水性を呈しているからであると考えられる。また、ヒアルロン酸はその親水性の高さ故、角膜上皮組織から水分を吸収しているおそれもある。その点、アセチル化ヒアルロン酸はヒアルロン酸よりも親水性の観点で若干劣るため、角膜上皮組織からの水分の吸収力は弱いものと考えられる。

本発明におけるアセチル化ヒアルロン酸はヒアルロン酸の水酸基をアセチル化した誘導体であり、詳しくは下記の構造式を有する。

【化1】



R:  $-\text{COCH}_3$  又は  $-\text{H}$

nは自然数

アセチル化ヒアルロン酸は当業者に周知の方法で製造でき、その方法は例えば特開平8-53501号公報に開示されている。

好ましくは、本発明におけるアセチル化ヒアルロン酸は粉末状ヒアルロン酸を無水酢酸溶媒に懸濁し、さらに濃硫酸を加えてアセチル化することにより得るこ

とができる。この方法においては、無水酢酸溶媒に酢酸を混合し、酢酸：無水酢酸の混合比を1：4～1：1とすれば、アセチル化率の高い高度アセチル化ヒアルロン酸を得ることが可能である。また、無水酢酸溶媒に酢酸を混合し、酢酸：無水酢酸の混合比を2：1～4：1とすれば、アセチル化の進行が緩和となり、アセチル化率の微調整が容易となる。また、溶媒に対し濃硫酸は2～7容量%添加させることが好適である。

本発明にかかるアセチル化ヒアルロン酸のアセチル基置換数は、特に限定されないが、好ましくは2.0～4.0、より好ましくは2.8～3.8、さらに好ましくは3.0～3.8である。最も好ましくは、本発明に係るアセチル化ヒアルロン酸のアセチル基置換数は約3.3である。アセチル基置換数が高すぎるとヒアルロン酸が本来もつ親水性に基づく保水効果が損なわれ、アセチル基置換数が低すぎると、角膜の疎水性との関係で予想されるアセチル化ヒアルロン酸のもつ疎水性に由来する保水効果が損なわれるものと考えられる。なお、ヒアルロン酸には前記化学式1に示す通り繰り返し単位中4個のアルコール性水酸基が存在するが、これらのうち何個がアセチル基で置換されたかを「アセチル基置換数」は意味する。

上記アセチル化ヒアルロン酸は、粗アセチル化ヒアルロン酸をアセトン水溶液に添加し、乳酸ナトリウムを加えて溶解させ、さらに高濃度アセトンを加えることで、高純度アセチル化ヒアルロン酸へと精製することができる。なお、前記乳酸ナトリウムはアセトン水溶液に対し、1～3重量%添加されることが好適である。

本発明において、ヒアルロン酸とは、ヒアルロン酸及びヒアルロン酸塩を意味し、各種分子量のものをを用いることができる。特に限定しないが、本発明に係るアセチル化ヒアルロン酸は平均分子量1,000～10,000,000、好ましくは10,000～1,000,000である。最も好ましくは、平均分子量は約100,000である。

本発明の眼用医薬組成物中のアセチル化ヒアルロン酸の含量は、当該医薬組成物の総容積（又は総重量）を基準に、0.01～10重量／容積（重量）%、好ましくは0.05～5重量／容積（重量）%、より好ましくは0.1～1重量／容積（重量）%である。なお、アセチル化ヒアルロン酸濃度は、液状の眼洗浄剤及び点眼剤の場合には重量／容積（w／v）%を意味し、固状の眼軟膏剤の場合には重量／重量（

w/w) %を意味する。尚、ヒアルロン酸、その分子量にも依存するが、通常3%以上の水溶液ではその粘度が高すぎて点眼剤には利用できないが、アセチル化ヒアルロン酸の水溶液は10%程度の水溶液に調製することが十分に可能である。

本発明の眼用医薬組成物のpHは中性付近が好ましく、通常pH6.5~7.5とする。浸透圧は、0.5~4.0圧比程度に調整するのが好ましく、1.0~1.5圧比がより好ましい。pHや浸透圧の調節には眼用医薬組成物に慣用されている手段が利用される。

本発明に係る眼用医薬組成物は眼の乾きの症状、特にドライアイの治療、予防に有効である。ドライアイは、眼の酷使、シーグレン症候群、ステーブンスジョンソン症候群、目の熱傷および外傷、血圧降下剤、精神安定剤、緑内障治療用点眼剤などの薬による副作用等、様々要因によるものであり得る。本発明の眼用医薬組成物は、点眼剤、眼洗浄剤、眼軟膏剤等の剤型として使用される。

本発明の眼用医薬組成物は、その剤形に依存して慣用の医薬的に許容される担体を併用することができる。点眼剤及び眼洗浄剤の担体としては慣用の点眼剤及び眼洗浄剤に使用されるものであればよく、精製水が好ましい。

本発明の眼用医薬組成物には、任意的に、アセチル化ヒアルロン酸以外の糖質、電解質、アミノ酸、ビタミン、脂質、医薬品添加物、医薬品等の各種成分が配合されていてよい。そのような成分の例には、例えば、糖類、例えばグルコース、マルトース等、オリゴ糖、マンニトール、糖アルコール類、例えばソルビトール等；電解質、例えば塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、塩化カリウム、硫酸マグネシウム、塩化カルシウム等；アミノ酸、例えばグリシン、アラニン等；ビタミン類、例えば塩酸チアミン、リン酸リボフラビンナトリウム、塩酸ピリドキシン、ニコチン酸アミド、葉酸、ビオチン、ビタミンA、L-アスコルビン酸、 $\alpha$ -グリコシルアスコルビン酸等及びそれらの誘導体が挙げられ、必要に応じてこれらを適宜組合せて配合してよい。

更に、本発明の保水効果が損なわれない限りにおいて、通常の眼用製剤に使用される添加剤、例えば保存剤、例えばパラオキシ安息香酸メチル、デヒドロ酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム等；安定化剤、例えばエデト酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等；緩衝剤、例えば硼砂、硼酸、炭酸水素ナトリウム等；

増粘剤、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、コンドロイチン硫酸、ポリビニルアルコール、プルラン等；溶解補助剤、例えばポリソルベート80等を配合してよい。

本発明の眼用医薬組成物が眼軟膏剤である場合、慣用の医薬的に許容される軟膏担体を使用でき、具体的には、眼用白色ワセリン、プラスチックベース等を例示できる。添加剤としては、流動パラフィン等を使用してよい。さらに、本発明の眼用医薬組成物には、必要に応じて、メチルプレドニゾロン等のステロイドホルモン、テトラサイクリン等の抗炎症剤、ペニシリンG等の抗生物質、サイクロスポリン等の免疫抑制剤、免疫調節剤、鎮痛剤、自己血清、ヒアルロン酸等の医薬品を適宜組合せて配合してもよい。

本発明の眼用医薬組成物の用法・用量は、患者の症状により適宜調整することができる。点眼剤の場合には、通常、1回数滴、例えば1～3、4滴（1滴は約0.05ml程度と想定）程度を、1日1回～数回、例えば1～5回、好ましくは1～3回程度点眼すればよい。眼洗浄剤の場合には、眼洗浄専用容器や洗瓶などを使用して適用で1日1回～数回、例えば1～5回、好ましくは1～3回程度洗浄すればよい。眼軟膏剤の場合には1日1～3回程度適量を結膜嚢内に塗布して使用すればよい。

アセチル化ヒアルロン酸を使用することで、ヒアルロン酸含有のものと比べ、より長期間にわたり角膜上に留まって保水効果を発揮するドライアイ用眼用医薬組成物の提供が可能となる。

以下に本発明の限定でない実施例を提供する。

#### 実施例

本研究では、アセチル化ヒアルロン酸（以下「AcHA」）のドライアイ治療用の眼用医薬組成物への応用をめざして、人あるいは動物角膜の代用としてソフトコンタクトレンズ（SCL）を用い、AcHAの水分蒸発抑制効果を調べた。

#### 実験材料と実験方法

角膜の代用として用いたSCLは、チバビジョン（東京）のフォーカスデーリーズ（1日用；直径13.8mm）とした。

実験にもちいたSCLは、生体適合性が高く手術縫合糸や人工血管に使われて



いる医療用材料（ポリビニール・アルコール、PVA）をベースにしたハイドロジェルであるnelfilcon A（ネルフィルコン A）から作られている。このSCLは高い含水量（69%）を保持し、十分な酸素透過量を示す。このため、このSCLは生体適合性が高く、角膜と親和性が良いため、本研究のような物性研究（水分蒸発量の測定等）に用いる代用角膜として適当である。

対照点眼剤として等張化リン酸緩衝液（PBS）（ダルベッコPBS(-)粉末「ニッスイ」より調製、日水製薬（東京））を、ヒアルロン酸（HA）点眼剤としてヒアレイン0.1（ヒアルロン酸ナトリウム0.1重量／容積%含有；ヒアルロン酸の平均分子量：600,000～1,200,000；参天製薬（大阪））を用いた。AcHA点眼剤はAcHA（推定平均分子量約100,000、アセチル化置換数約3.5）をPBSに最終濃度0.1重量／容積%となるように溶解させて調製した。

AcHAは次の通りにして調製した。

300ml容のガラス製三角コルベンに20mlの市販の特級酢酸及び80mlの無水酢酸を入れ、6gのヒアルロン酸（平均分子量約1,200kdのヒアルロン酸，資生堂（株）製）の微細粉末を攪拌しながら少しずつ加えた。続いて、4mlの濃硫酸をゆっくり加え、室温で1時間攪拌してアセチル化反応を行なわせた。反応液は粘稠な白色液体となった。

3lのガラス製ビーカーに、あらかじめ2lの精製水を入れておき、攪拌しながら上記反応液を糸状となるようにゆっくり加えた。生じたアセチル化ヒアルロン酸の沈殿を分取し、沈殿はさらに2lの精製水で2回同様に洗浄した。上記沈殿を1lのガラス製ビーカーに移し、80%（v/v）アセトン水溶液250ml及び50%乳酸ナトリウム水溶液9gを加え、攪拌しながら沈殿を完全に溶解させた。続いて、アセトン400mlをゆっくり加え、アセチル化ヒアルロン酸のゲル状沈殿を再沈殿させた。上記沈殿を分取した後、ホモジナイザーを併用しエタノール100mlを用いて10000rpmの速度で10分間の洗浄を2回行なった。次に、減圧濾過により沈殿を分取した後、減圧乾燥し、アセチル化ヒアルロン酸の白色粉末を得た。

#### 測定方法

SCLの重量測定にはメトラートレド社のAG64天秤を使用し、重量データはパーソナルコンピュータに転送・保存した。データの統計学的検定には、データ

一の分布に影響されないノンパラメトリック検定法を用いた。

実験（点眼、放置、測定）は湿度50%、温度25℃の恒温・恒湿室で行った。等張リン酸緩衝液に保存された状態で包装されているSCLをそれぞれの包装より歯科用ピンセットで取り出し、予め重量測定を行っているプラスチックペトリ皿のふた（直径30mm）にSCLの凸部を上にしておき、SCLを含むペトリ皿の重量を測定し、その後直ちにSCLの中心部に20 $\mu$ lのサンプル点眼剤を滴下した。その後、20分経過後、SCLを含むペトリ皿の重量を測定し、その後直ちにSCLの中心部に20 $\mu$ lのサンプル点眼剤を再度滴下した。この測定とサンプル滴下を20分間隔で合計4回繰り返した。最終サンプル滴下後、20分間隔で、実験開始後120分までSCL重量を測定した。

#### 実験結果

下記表1に示すように、実験開始後120分でのAcHA点眼剤群のSCLは、対照点眼剤群に対しても、HA点眼剤群に対しても、有意にその水分蒸発量が抑制された。

【表1】

| 表1<br>頻回点眼後のソフトコンタクトレンズの相対湿重量（%） |       |                     |                        |
|----------------------------------|-------|---------------------|------------------------|
| 時間（分）                            | 対照点眼液 | HA点眼液               | AcHA点眼液                |
| 80                               | 130.4 | 145.2 <sup>*a</sup> | 149.2 <sup>*b</sup>    |
| 100                              | 105.1 | 118.1 <sup>*a</sup> | 123.9 <sup>*b</sup>    |
| 120                              | 82.13 | 86.03               | 99.8 <sup>*b, *c</sup> |

数値は各々の群の中央値、観測数は対照点眼群とHA点眼群は各々5、AcHA点眼群は4である。有意差検定にはノンパラメトリック検定法のMann-Whitney法を用いた。

<sup>\*a</sup>（対照点眼液に対して、 $p < 0.05$ ）、<sup>\*b</sup>（対照点眼液に対して、 $p < 0.05$ ）、<sup>\*c</sup>（HA点眼液に対して、 $p < 0.05$ ）

#### 結論

0.1%AcHA点眼剤はSCLからの水分蒸発を有意に抑制することができた。このことから、AcHA点眼剤はドライアイ治療用の点眼剤として応用される可能を持っていることが明らかとなった。

A c H A点眼剤の処方例

|             |        |
|-------------|--------|
| アセチル化ヒアルロン酸 | 0.1g   |
| 塩化ベンザルコニウム  | 0.002g |
| 等張リン酸緩衝液    | 適量     |
| <hr/>       |        |
| 合計          | 100 mL |

尚、この処方では、A c H Aは0.1から10gくらいまで入れることができ。A c H Aは高分子量（約10万）であるため、高濃度にしても点眼剤の浸透圧比に影響を与えないものと考えられる。

### 請求の範囲

1. アセチル化ヒアルロン酸と医薬的に許容される担体とを含有する、眼用医薬組成物。
2. 前記アセチル化ヒアルロン酸の平均分子量が10,000～1,000,000であり、アセチル基置換数が2.0～4.0である、請求項1記載の眼用医薬組成物。
3. ドライアイの治療又は予防に利用される、請求項1又は2記載の眼用医薬組成物。
4. ドライアイ点眼剤である、請求項3記載の眼用医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002365

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C08B37/08, A61K31/728, A61P27/02, 27/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C08B37/08, A61K31/728, A61P27/02, 27/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), JICST (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                    | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | JP 11-236319 A (Shiseido Co., Ltd.),<br>31 August, 1999 (31.08.99),<br>Claim 1<br>(Family: none)      | 1-4                   |
| A         | JP 2001-516713 A (BAUSCH & LOMB INC.),<br>02 October, 2001 (02.10.01),<br>Claim 6<br>& WO 99/13863 A1 | 1-4                   |
| A         | JP 9-71602 A (Shiseido Co., Ltd.),<br>18 March, 1997 (18.03.97),<br>Claims 1 to 2<br>& EP 725083 A1   | 1-4                   |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
14 May, 2004 (14.05.04)

Date of mailing of the international search report  
01 June, 2004 (01.06.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002365

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages               | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | JP 8-53501 A (Shiseido Co., Ltd.),<br>27 February, 1996 (27.02.96),<br>Claim 1<br>& EP 725083 A1 | 1-4                   |
| A         | JP 6-9707 A (Shiseido Co., Ltd.),<br>18 January, 1994 (18.01.94),<br>Claim 1<br>(Family: none)   | 1-4                   |
| A         | JP 60-84225 A (The Green Cross Corp.),<br>13 May, 1985 (13.05.85),<br>Claim 1<br>(Family: none)  | 1-4                   |

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C08B37/08, A61K31/728, A61P27/02, 27/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C08B37/08, A61K31/728, A61P27/02, 27/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), JICST (JOIS)

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                 | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| A               | J P 11-236319 A (株式会社資生堂) 1999. 08. 31, 請求項1 (ファミリーなし)                            | 1-4              |
| A               | J P 2001-516713 A (BAUSCH & LOMB INCORPORATED) 2001. 10. 02, 請求項6 & WO99/13863 A1 | 1-4              |
| A               | J P 9-71602 A (株式会社資生堂) 1997. 03. 18, 請求項1-2 & EP 725083 A1                       | 1-4              |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 05. 2004

国際調査報告の発送日

01. 6. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田名部 拓也

4 P

9738

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                            |                  |
|-----------------------|------------------------------------------------------------|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                          | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| A                     | J P 8-53501 A (株式会社資生堂) 1996. 02. 27, 請求項1 & E P 725083 A1 | 1-4              |
| A                     | J P 6-9707 A (株式会社資生堂) 1994. 01. 18, 請求項1 (ファミリーなし)        | 1-4              |
| A                     | J P 60-84225 A (株式会社ミドリ十字) 1985. 05. 13, 請求項1 (ファミリーなし)    | 1-4              |